

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tigecycline Accord 50 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml injectieflacon Tigecycline Accord bevat 50 mg tigecycline. Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg tigecycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie (poeder voor infusie).

Oranje cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tigecycline Accord is geïndiceerd bij volwassenen en bij kinderen vanaf acht jaar voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en rubriek 5.1):

- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSTI), uitgezonderd diabetische voetinfecties (zie rubriek 4.4);
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI).

Tigecycline Accord dient alleen gebruikt te worden wanneer andere antibiotica niet geschikt zijn (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is een startdosis van 100 mg gevolgd door 50 mg elke 12 uur gedurende 5 tot 14 dagen.

Kinderen en adolescenten (8 tot en met 17 jaar oud)

Kinderen in de leeftijd van 8 tot <12 jaar: 1,2 mg/kg tigecycline elke 12 uur intraveneus tot een maximale dosis van 50 mg elke 12 uur gedurende 5 tot 14 dagen.

Adolescenten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar: 50 mg tigecycline elke 12 uur gedurende 5 tot 14 dagen.

De duur van de therapie dient bepaald te worden door de ernst, de plaats van de infectie en de klinische respons van de patiënt.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverstoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (Child Pugh A en Child Pugh B).

Bij patiënten (inclusief kinderen) met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C) dient de dosis tigecycline met 50 % verminderd te worden. De dosis voor volwassenen dient te worden verminderd tot 25 mg elke 12 uur volgend op de oplaaddosis van 100 mg. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C) dienen met voorzichtigheid behandeld te worden en dienen gecontroleerd te worden op behandelingsrespons (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierstoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tigecycline Accord bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Tigecycline Accord dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege verkleuring van de tanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

Tigecycline wordt alleen toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 tot 60 minuten (zie rubrieken 4.4 en 6.6). Tigecycline dient bij kinderen bij voorkeur te worden toegediend gedurende een infusieperiode van 60 minuten (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die overgevoelig zijn voor tetracycline-klasse antibiotica kunnen overgevoelig zijn voor tigecycline.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens klinische onderzoeken met gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSTI), gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI), diabetische voetinfecties, nosocomiale pneumonie en onderzoeken met resistente pathogenen, werd een numeriek hogere mortaliteit waargenomen onder de met tigecycline behandelde patiënten dan bij de vergelijkende behandeling. De oorzaken van deze bevindingen zijn onbekend. Echter, verminderde werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de comparatoren in het onderzoek kan niet uitgesloten worden.

Superinfectie

Bij cIAI-patiënten in klinische studies is een verstoorde heling van de operatiewond in verband gebracht met een superinfectie. Een patiënt met een verstoorde wondheling dient gecontroleerd te worden op het ontstaan van een superinfectie (zie rubriek 4.8).

Patiënten die superinfecties ontwikkelen, nosocomiale pneumonie in het bijzonder, worden in verband gebracht met een slechtere uitkomst. Patiënten dienen nauwgezet gemonitord te worden op de ontwikkeling van een superinfectie. Als na het begin van de behandeling met tigecycline een andere infectiehaard dan cSSTI of cIAI geïdentificeerd wordt, dient het instellen van een alternatieve antibacteriële behandeling overwogen te worden waarvan is aangetoond dat deze effectief is in de behandeling van dit specifieke type infectie(s).

Anafylaxie

Anafylaxie/anafylactoïde reacties, in potentie levensbedreigend, zijn gemeld bij gebruik van tigecycline (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Leverfalen

Gevalen van beschadiging van de lever met een overwegend cholestatisch patroon, inclusief enkele gevallen van leverinsufficiëntie met een fatale uitkomst, zijn gemeld bij patiënten die tigecycline-behandeling kregen. Hoewel leverinsufficiëntie bij patiënten die met tigecycline worden behandeld voor kan komen als gevolg van onderliggende condities of comedicaatie, dient een mogelijke bijdrage van tigecycline overwogen te worden (zie rubriek 4.8).

Tetracycline klasse antibiotica

Glycylcycline-klasse antibiotica zijn structureel vergelijkbaar met tetracycline-klasse antibiotica. Tigecycline kan dezelfde bijwerkingen als tetracycline-klasse antibiotica hebben. Deze reacties zijn onder andere: fotosensitiviteit, pseudotumor cerebri, pancreatitis en anti-anabole werking wat tot verhoogde BUN geleid heeft, azotemie, acidose en hyperfosfatemie (zie rubriek 4.8).

Pancreatitis

Acute pancreatitis die ernstig kan zijn, is opgetreden (frequentie: soms) in verband met tigecyclinebehandeling (zie rubriek 4.8). De diagnose acute pancreatitis dient overwogen te worden bij patiënten die tigecycline krijgen en die klinische symptomen, tekenen of laboratoriumafwijkingen ontwikkelen die duiden op acute pancreatitis. De meeste van de gerapporteerde gevallen ontwikkelden zich na ten minste één behandelweek. Er zijn gevallen gemeld bij patiënten zonder bekende risicofactoren voor pancreatitis. Gewoonlijk treedt bij patiënten verbetering op na het stoppen van de tigecyclinebehandeling. Men dient staken van de behandeling met tigecycline te overwegen als pancreatitis optreedt.

Coagulopathie

Tigecycline kan zowel de protrombinetijd (PT) als de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verlengen. Bovendien is er melding gemaakt van hypofibrinogenemie bij het gebruik van tigecycline. Daarom dienen coagulatieparameters zoals PT of een andere geschikte anticoagulatietest, waaronder fibrinogeen in het bloed, te worden gecontroleerd vóór de start van de behandeling met tigecycline, en regelmatig tijdens de behandeling. Speciale zorg wordt aanbevolen bij ernstig zieke patiënten en bij patiënten die ook anticoagulantia gebruiken (zie rubriek 4.5).

Onderliggende aandoeningen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van tigecycline voor de behandeling van infecties bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen.

In klinische studies met cSSTI was het meest voorkomende type infectie bij patiënten die met tigecycline werden behandeld cellulitis (58,6%), gevolgd door ernstige abcessen (24,9%). Patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen zoals patiënten die immunogecompromitteerd waren, patiënten met geïnfecteerde decubituszweren of patiënten die infecties hadden waarbij een behandeling van meer dan 14 dagen nodig was (bijvoorbeeld necrotiserende fasciitis), waren niet geïncludeerd. Een beperkt aantal patiënten werd geïncludeerd met comorbide factoren zoals diabetes (25,8%), perifere vasculaire aandoeningen (10,4%), intraveneus misbruik van middelen (4,0%) en HIV-positieve infectie (1,2%). Ook is er beperkte ervaring beschikbaar met de behandeling van patiënten met gelijktijdig voorkomende bacteriëmie (3,4%). Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het behandelen van zulke patiënten. De resultaten van een grote studie met patiënten met diabetische voetinfecties lieten zien dat tigecycline minder werkzaam was dan de comparator. Daarom wordt tigecycline niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.1).

In klinische studies met cIAI was het meest voorkomende type infectie bij de met tigecycline behandelde patiënten gecompliceerde appendicitis (50,3%), gevolgd door andere diagnoses die minder vaak gemeld werden zoals gecompliceerde cholecystitis (9,6%), darmperforatie (9,6%), intra-abdominale abcessen (8,7%), maag- of duodenumulcusperforatie (8,3%), peritonitis (6,2%) en gecompliceerde diverticulitis (6,0%). Van deze patiënten had 77,8% chirurgisch duidelijke peritonitis. Er was een beperkt aantal patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen zoals immunogecompromitteerde patiënten, patiënten met APACHE-II-scores > 15 (3,3%), of met chirurgisch duidelijke, meervoudige intra-abdominale abcessen (11,4%). Ook is er beperkte ervaring bij het behandelen van patiënten met gelijktijdig voorkomende bacteriëmie (5,6%). Daarom wordt voorzichtigheid geboden bij het behandelen van zulke patiënten.

Het gebruik van antibacteriële combinatietherapie dient overwogen te worden wanneer tigecycline zal worden toegediend bij ernstig zieke patiënten met cIAI die secundair zijn aan een klinisch manifeste intestinale perforatie of patiënten met beginnende sepsis of shock (zie rubriek 4.8).

Het effect van cholestase op de farmacokinetiek van tigecycline is niet eenduidig vastgesteld. Gal-excretie beslaat ongeveer 50% van de totale excretie van tigecycline. Daarom moeten patiënten die cholestase vertonen nauwkeurig gecontroleerd worden.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële geneesmiddelen en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Het is daarom belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten waarbij zich diarree voordoet tijdens of na toediening van enig antibacterieel (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van tigecycline kan resulteren in overmatige groei van niet-gevoelige organismen, waaronder schimmels. Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden gedurende de therapie (zie rubriek 4.8).

Resultaten van studies met tigecycline bij ratten hebben botverkleuring laten zien. Tigecycline kan bij mensen gepaard gaan met permanente verkleuring van de tanden als het wordt gebruikt tijdens de periode van tandontwikkeling (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De klinische ervaring met het gebruik van tigecycline voor de behandeling van infecties bij kinderen van 8 jaar en ouder is zeer beperkt (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Derhalve dient het gebruik bij kinderen beperkt te blijven tot die klinische situaties waarin geen alternatieve antibacteriële therapie beschikbaar is.

Misselijkheid en braken zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.8). Er dient aandacht te worden besteed aan mogelijke dehydratie. Tigecycline dient bij kinderen bij voorkeur te worden toegediend gedurende een infusieperiode van 60 minuten. Buikpijn is vaak gemeld, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Buikpijn kan wijzen op pancreatitis. Indien zich pancreatitis ontwikkelt, dient de behandeling met tigecycline te worden gestaakt.

Leverfunctietesten, coagulatieparameters, hematologische parameters, amylase en lipase dienen te worden gecontroleerd vóór de start van de behandeling met tigecycline, en regelmatig tijdens de behandeling.

Tigecycline Accord dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar vanwege het gebrek aan gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep en omdat tigecycline mogelijk geassocieerd wordt met permanente verkleuring van de tanden (zie rubriek 4.8).

Tigecycline Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van tigecycline en warfarine (25 mg enkelvoudige dosis) aan gezonde subjecten resulteerde in een afname in klaring van R-warfarine en S-warfarine met respectievelijk 40% en 23% en een toename in AUC met respectievelijk 68% en 29%. Het mechanisme van deze interactie is nog niet opgehelderd. Beschikbare gegevens suggereren niet dat deze interactie kan resulteren in significante INR-veranderingen. Echter, aangezien tigecycline zowel de protrombinetijd (PT) als de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kan verlengen, dienen de relevante coagulatietesten nauwkeurig gecontroleerd te worden als tigecycline tegelijk wordt toegediend met anticoagulantia (zie rubriek 4.4). Warfarine beïnvloedde het farmacokinetische profiel van tigecycline niet.

Tigecycline wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd. Daarom wordt niet verwacht dat de klaring van tigecycline wordt beïnvloed door actieve stoffen die de activiteit van deze CYP450-isovormen remmen of induceren. *In vitro* is tigecycline een competitieve inhibitor noch een irreversibele inhibitor van CYP450-enzymen (zie rubriek 5.2).

In de aanbevolen dosering had tigecycline geen effect op de snelheid of mate van absorptie of klaring van digoxine (0,5 mg gevolgd door dagelijks 0,25 mg/dag) bij toediening aan gezonde volwassenen. Digoxine had geen effect op het farmacokinetisch profiel van tigecycline. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig wanneer tigecycline wordt toegediend met digoxine.

Gelijktijdig gebruik van antibiotica met orale anticonceptiemiddelen kan verminderde werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen opleveren.

Gelijktijdig gebruik van tigecycline en calcineurineremmers zoals tacrolimus of ciclosporine kan leiden tot een toename in serumdalconcentraties van de calcineurineremmers. Daarom dienen de serumconcentraties van de calcineurineremmer gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met tigecycline om geneesmiddeltoxiciteit te voorkomen.

Gebaseerd op een *in vitro* studie, is tigecycline een P-gp-substraat. Gelijktijdige toediening van P-gp-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol of cyclosporine) of P-gp-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine) kan effect hebben op de farmacokinetiek van tigecycline (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tigecycline bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoals voor tetracycline-klasse antibiotica bekend is, kan tigecycline ook permanente schade aan het gebit veroorzaken (verkleuring en glazuurdefecten) en een vertraging veroorzaken bij de ossificatieprocessen in foetussen die daaraan worden blootgesteld in de baarmoeder gedurende de tweede helft van de zwangerschap, en bij kinderen onder de acht jaar als gevolg van verrijking in weefsels met een hoge calciumomzetting en vorming van calciumchelaatcomplexen (zie rubriek 4.4). Tigecycline dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met tigecycline vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tigecycline/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat tigecycline/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tigecycline moet worden

gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van tigecycline op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Niet-klinische studies uitgevoerd met tigecycline bij ratten wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid of het vermogen tot voortplanting. Bij vrouwelijke ratten waren er geen stofgerelateerde effecten op de ovaria of de vruchtbare perioden bij een blootstelling tot 4,7 keer de humane dagelijkse dosis gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid kan voorkomen en dit kan van invloed zijn op het rijden en op het gebruik van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale aantal cSSTI en cIAI patiënten dat met tigecycline is behandeld in klinische fase 3 en 4-studies was 2393.

In klinische studies waren de meest voorkomende, aan het geneesmiddel gerelateerde, uit de behandeling voortkomende bijwerkingen reversibele misselijkheid (21%) en braken (13%), wat gewoonlijk vroegtijdig voorkwam (op behandelingsdagen 1-2) en over het algemeen mild tot matig in hevigheid was.

Hieronder staan bijwerkingen geclassificeerd die gerapporteerd zijn bij tigecycline in klinische studies en uit post-marketingervaring.

Geclassificeerde lijst van bijwerkingen

Systeem/ orgaankla sse	Ze er va ak ≥ 1/10	Va ak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoening en		sepsis/septisch e shock, pneumonie, abces, infecties			
Bloed- en lymfestelse laandoenin gen		verlengde geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT), verlengde protrombinetij d (PT)	trombocytopenie, verhoogde international normalized ratio (INR)	Hypofibrino- genemie	
Immuunsy steem- aandoening en					anafylaxie/anafylactoi de reacties* (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Systeem/ orgaankla sse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Voedings- en stofwisseli ngs- stoornissen		hypoglykemie, hypoproteïnem ie			
Zenuwstels el- aandoening en		duizeligheid			
Bloedvat- aandoening en		flebitis	tromboflebitis		
Maagdarm stelsel- aandoening en	misselijkh eid, braken, diarree	buikpijn, dyspepsie, anorexie	acute pancreatitis (zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoen ingen		verhoogd aspartaatamino transferase (ASAT) in serum en verhoogd alanineaminotr ansferase (ALAT) in serum, hyperbilirubin emie	geelzucht, leverschade, meestal cholestatisch		leverinsufficiëntie* (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid- aandoening en		pruritus, uitslag			ernstige huidreacties, waaronder Stevens- Johnson- syndroom*
Algemene aandoening en en toedienings - plaatsstoor nissen		verstoorde wondheling, reactie op de plaats van injectie, hoofdpijn	ontsteking op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, oedeem op de plaats van injectie, flebitis op de plaats van injectie		

Systeem/ orgaankla sse	Ze er vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Onderzoek en		verhoogd amylase in het serum, verhoogd 'blood urea nitrogen' (BUN)			
* Waargenomen tijdens postmarketingervaring					

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Antibioticumklasse-effecten

Pseudomembraneuze colitis welke in ernst uiteen kan lopen van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.4).

Overgroei van niet-gevoelige organismen, inclusief schimmels (zie rubriek 4.4).

Tetracyclineklasse-effecten

Glycylcyclineklasse-antibiotica zijn structureel vergelijkbaar met tetracyclineklasse-antibiotica. Mogelijke tetracyclineklassebijwerkingen zijn onder meer fotosensitiviteit, pseudotumor cerebri, pancreatitis en anti-anabole werking die geleid heeft tot toename van BUN, azotemie, acidose en hyperfosfatemie (zie rubriek 4.4).

Tigecycline kan in verband worden gebracht met permanente tandverkleuring indien gebruikt tijdens de tandontwikkeling (zie rubriek 4.4).

Tijdens fase 3 en 4 cSSTI en cIAI klinische onderzoeken werden infectiegerelateerde ernstige reacties vaker gemeld bij patiënten die met tigecycline behandeld werden (7,1%) dan bij comparatoren (5,3%). Significante verschillen in sepsis/septische shock zijn waargenomen tussen tigecycline (2,2%) en comparatoren (1,1%).

Bij met tigecycline behandelde patiënten werden afwijkingen in ASAT en ALAT vaker gemeld in de periode na de behandeling dan bij patiënten die met de comparator behandeld werden, bij wie dit vaker voorkwam tijdens de behandeling.

In alle fase 3 en 4 onderzoeken (cSSTI en cIAI) overleed 2,4% (54/2216) van de patiënten die tigecycline kregen en 1,7 % (37/2206) van de patiënten die actieve comparatoren kregen.

Pediatrische patiënten

Veiligheidsgegevens uit twee farmacokinetische onderzoeken (zie rubriek 5.2) waren zeer beperkt beschikbaar. In deze onderzoeken werden geen nieuwe of onverwachte veiligheidsbezwaren gezien met tigecycline.

In een open-label, farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis werd de veiligheid van tigecycline onderzocht bij 25 kinderen in de leeftijd van 8 tot 16 jaar die recentelijk waren hersteld van infecties. Het bijwerkingenprofiel van tigecycline bij deze 25 proefpersonen was in het algemeen consistent met het bijwerkingenprofiel bij volwassenen.

De veiligheid van tigecycline werd tevens onderzocht in een open-label, farmacokinetisch onderzoek met oplopende meervoudige dosis bij 58 kinderen in de leeftijd van 8 tot 11 jaar met cSSTI (n=15), cIAI (n=24) of buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (n=19). Het bijwerkingenprofiel van tigecycline bij deze 58 proefpersonen was in het algemeen consistent met het bijwerkingenprofiel bij volwassenen, met uitzondering van misselijkheid (48,3 %), braken (46,6 %) en verhoogde serumlipasewaarde (6,9 %), welke vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling bij overdosering. Intraveneuze toediening van een enkele dosis tigecycline van 300 mg in 60 minuten aan gezonde vrijwilligers resulteerde in het vaker voorkomen van misselijkheid en braken. Tigecycline wordt niet in significante hoeveelheden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclinen, ATC-code: J01AA12

Werkingsmechanisme

Tigecycline, een glycylicycline-antibioticum, remt de eiwittranslatie in bacteriën door zich te binden aan de 30S ribosomale sub-eenheid en het blokkeren van het binnendringen van amino-acyl-tRNA-moleculen op de A-plaats van het ribosoom. Dit voorkomt incorporatie van aminozuurresiduen in langer wordende peptideketens.

Over het algemeen wordt tigecycline als bacteriostatisch beschouwd. Bij 4 maal de 'minimum inhibitory concentration' (MIC) werd met tigecycline een log₂ reductie in koloniaantallen van *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli* waargenomen.

Resistentiemechanisme

Tigecycline is in staat om de twee grootste tetracycline-resistentiemechanismen, ribosomale protectie en efflux, te overwinnen. Cross-resistentie is aangetoond tussen tigecycline en minocycline-resistente isolaten onder de *Enterobacterales* door 'multi-drug resistance' (MDR) effluxpompen. Er is geen op het doelwit gebaseerde kruisresistentie tussen tigecycline en de meeste klassen van antibiotica.

Tigecycline is gevoelig voor chromosomaal geëncodeerde multigeneesmiddel-effluxpompen van *Proteae* en *Pseudomonas aeruginosa*. Ziekteverwekkers van de familie *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. en *Morganella* spp.) zijn over het algemeen minder gevoelig voor tigecycline dan andere leden van de *Enterobacterales*. Verminderde gevoeligheid in beide groepen werd toegeschreven aan de overexpressie van de aspecifieke AcrAB multidrug-effluxpomp. Een vermindering van de gevoeligheid bij *Acinetobacter baumannii* werd toegeschreven aan de overexpressie van de AdeABC-effluxpomp.

Antibacteriële activiteit in combinatie met andere antibacteriële middelen

In *in-vitro*-studies werd zelden antagonisme waargenomen tussen tigecycline en andere veel gebruikte antibioticaklassen.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) heeft voor tigecycline interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MIC (*minimum inhibitory concentration*). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Voor anaërobe bacteriën is er klinisch bewijs van de effectiviteit in polymicrobiële intra-abdominale infecties, maar geen correlatie tussen MIC waarden, PK/PD-gegevens en de klinische uitkomst. Er is daarom geen breekpunt voor gevoeligheid gegeven. Er moet bemerkt worden dat de MIC-distributies voor organismen van het *Bacteroides*- en *Clostridium*geslacht zeer breed zijn en er waarden geïnccludeerd kunnen zijn die de 2 mg/l tigecycline overschrijden.

Er is beperkt bewijs voor de werkzaamheid van tigecycline tegen Enterococci. Echter, polymicrobiale intra-abdominale infecties hebben in klinische studies laten zien te reageren op behandeling met tigecycline.

Susceptibiliteit

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor geselecteerde soorten, en lokale informatie over resistentie is, vooral voor de behandeling van ernstige infecties, wenselijk. Indien nodig, dient advies van een expert te worden gezocht wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

Ziekteverwekker
Gewoonlijk gevoelige organismen
<u>Gram-positieve Aëroben</u> <i>Enterococcus</i> spp. † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> groep* (inclusief <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> en <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokokken uit de Viridans-groep <u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaëroben</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> *

Ziekteverwekker
<i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaëroben</u> <i>Bacteroides. fragilis</i> groep†
Inherent resistente organismen
<u>Gram-negatieve Aëroben</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* de werkzaamheid van tigecycline tegen deze soorten wordt gezien als zijnde bevredigend aangetoond in klinische studies.

† zie rubriek 5.1, *Breekpunten* hierboven.

Cardiale elektrofysiologie

Er was geen significant effect waargenomen bij een enkele intraveneuze dosis van 50 mg of 200 mg tigecycline op het QTc interval in een gerandomiseerd, placebo- en actief gecontroleerd 4-armig cross-over grondig QTc onderzoek bij 46 gezonde proefpersonen.

Pediatrische patiënten

In een open-label, onderzoek met oplopende meervoudige-dosis werd aan 39 kinderen in de leeftijd van 8 tot 11 jaar met cIAI of cSSTI tigecycline (0,75, 1 of 1,25 mg/kg) toegediend. Alle patiënten ontvingen IV tigecycline gedurende minimaal 3 opeenvolgende dagen tot maximaal 14 opeenvolgende dagen, met de mogelijkheid om op of na dag 4 te worden overgezet op een oraal antibioticum.

De klinische genezing werd beoordeeld tussen dag 10 en dag 21 na de toediening van de laatste dosis van de behandeling. De samenvatting van de klinische responsresultaten in de gemodificeerde intent-to-treat (mITT)-populatie is weergegeven in de volgende tabel.

Klinische genezing, mITT-populatie			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indicatie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Totaal	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Werkzaamheidsgegevens hierboven weergegeven dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, aangezien gelijktijdig gebruik van antibiotica werd toegestaan in dit onderzoek. Er dient bovendien ook rekening gehouden te worden met het kleine aantal patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tigecycline wordt intraveneus toegediend en heeft daarom een biologische beschikbaarheid van 100%.

Distributie

De plasmaproteïnebinding van tigecycline *in vitro* loopt van ongeveer 71% tot 89% bij concentraties die in klinische studies zijn waargenomen (0,1 tot 1,0 mcg/ml). In farmacokinetische studies met mensen en dieren is aangetoond dat tigecycline zich gemakkelijk verspreid in het weefsel.

In ratten die een enkelvoudige of meerdere doses van ^{14}C -tigecycline kregen, werd de radioactiviteit goed gedistribueerd naar de meeste weefsels, waarbij de hoogste algehele blootstelling werd waargenomen in het beenmerg, de speekselklieren, de schildklier, de milt, en de nieren. In mensen was de gemiddelde steady-state volumedistributie van tigecycline 500 tot 700 l (7 tot 9 l/kg), wat aangeeft dat tigecycline extensief verdeeld wordt buiten het plasmavolume en zich concentreert in de weefsels.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over of tigecycline de bloed-hersenbarrière in mensen kan passeren.

In klinische farmacologie studies waarin het therapeutische doseringsregime gebruikt werd van 100mg gevolgd door 50mg q 12 u, serumtigecycline steady-state $C_{\max}$ was 866 ± 233 ng/ml voor 30 minuten infusies en 634 ± 97 voor 60 minuten infusies. The steady state $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ was 2349 ± 850 ng•h/ml.

Biotransformatie

Geschat wordt dat gemiddeld minder dan 20% tigecycline vóór secretie wordt gemetaboliseerd. Bij gezonde mannelijke vrijwilligers was, volgend op de toediening van ^{14}C -tigecycline, onveranderde tigecycline het belangrijkste ^{14}C -gelabelde materiaal dat in de urine en faeces werd ontdekt, maar er waren ook een glucuronide, een N-acetylmetaboliet en een tigecycline-epimeer aanwezig.

In vitro-studies van menselijke levermicrosomen duiden erop dat tigecycline niet het metabolisme remt dat gemedieerd wordt door één van de volgende 6 cytochroom P450 (CYP) isovormen: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 door competitieve remming. Daarbij liet tigecycline geen NADPH-afhankelijkheid zien bij de remming van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A wat op afwezigheid duidt van op een mechanisme gebaseerde remming van deze CYP-enzymen.

Eliminatie

De recovery van de totale radioactiviteit in feces en urine volgend op toediening van ^{14}C -tigecycline laat zien dat 59% van de dosis wordt geëlimineerd door gal/fecale excretie en dat 33% wordt uitgescheiden in urine. De primaire eliminatieroute is galexcretie van onveranderde tigecycline. Glucuronidatie en renale excretie van onveranderde tigecycline zijn secundaire routes.

De totale klaring van tigecycline is 24 l/uur na intraveneuze infusie. Klaring door de nieren bedraagt ongeveer 13% van de totale klaring. Tigecycline laat een polyexponentiële eliminatie uit serum zien met na meerdere doses een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 42 uur hoewel er hoge interindividuele variabiliteit bestaat.

In vitro studies die gebruik maken van Caco-2-cellen tonen aan dat tigecycline de digoxine flux niet remt, wat suggereert dat tigecycline geen P-glycoproteïne (P-gp)-remmer is. Deze *in vitro*-informatie is consistent met het gebrek aan effect van tigecycline op de digoxine klaring gezien in de *in vivo* geneesmiddelinteractiestudie zoals hierboven beschreven (zie rubriek 4.5).

Tigecycline is een substraat van P-gp gebaseerd op een *in vitro*-studie die gebruik maakt van een cellijn die een overmaat P-gp tot expressie brengt. De potentiële contributie van P-gp-gemedieerd transport tot de *in vivo*-dispositie van tigecycline is niet bekend. Gelijktijdige toediening van P-gp-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol of cyclosporine) of P-gp-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine) kan effect hebben op de farmacokinetiek van tigecycline.

Speciale populaties

Leverstoornis

De single-dosis farmacokinetische dispositie van tigecycline was niet veranderd bij patiënten met mild verstoorde leverfunctie. Echter, systemische klaring van tigecycline was met 25% en 55% afgenomen en de halfwaardetijd van tigecycline was met 23% en 43% verlengd bij patiënten met respectievelijk matige tot ernstige verstoorde leverfunctie (Child Pugh B en C) (zie rubriek 4.2).

Nierstoornis

Farmacokinetische dispositie na een enkelvoudige dosis van tigecycline was niet veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min, n=6). Bij ernstige verstoorde nierfunctie was AUC 30% hoger dan bij proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er werden geen algehele veranderingen in farmacokinetiek waargenomen tussen gezonde oudere personen en jongere personen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tigecycline is in twee onderzoeken onderzocht. In het eerste onderzoek werden kinderen van 8-16 jaar (n=24) opgenomen, die een enkelvoudige dosis van tigecycline (0,5, 1 of 2 mg/kg, tot een maximale dosis van respectievelijk 50 mg, 100 mg en 150 mg) kregen, die intraveneus gedurende 30 minuten toegediend werd. De tweede studie werd uitgevoerd bij kinderen van 8 tot 11 jaar, die meervoudige doses van tigecycline (0,75, 1 of 1,25 mg/kg tot een maximale dosering van 50 mg) iedere 12 uur kregen, die intraveneus gedurende 30 minuten toegediend werd. Er werd geen oplaaddosis toegediend in deze studies. De farmacokinetische parameters zijn in de onderstaande tabel samengevat:

Dosering genormaliseerd naar 1 mg/kg Gemiddelde ± SD C_{max} en AUC van tigecycline bij kinderen			
Leeftijd (jaar)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng•u/mL)*
Enkelvoudige dosis			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Meervoudige dosis			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* enkelvoudige dosis AUC _{0-∞} , meervoudige dosis AUC _{0-12h}			

De streefwaarde voor de AUC_{0-12h} bij volwassenen na de aanbevolen oplaaddosering van 100 mg en 50 mg iedere 12 uur, was ongeveer 2500 ng•u/ml.

In de farmacokinetische populatieanalyse van beide onderzoeken werd lichaamsgewicht geïdentificeerd als covariabele van klaring van tigecycline bij kinderen van 8 jaar en ouder. Een doseringsschema van 1,2 mg/kg tigecycline elke 12 uur (tot een maximale dosis van 50 mg elke 12 uur) voor kinderen in de leeftijd van 8 tot <12 jaar en van 50 mg elke 12 uur voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar zou waarschijnlijk resulteren in blootstellingen die vergelijkbaar zijn met de blootstellingen zoals waargenomen bij volwassenen die werden behandeld met het goedgekeurde doseringsschema.

In deze onderzoeken werden bij verscheidene kinderen hogere C_{max}-waarden waargenomen dan bij volwassen patiënten. Daarom dient bij kinderen en adolescenten zorg te worden besteed aan de infusiesnelheid van tigecycline.

Geslacht

Er waren geen klinisch relevante verschillen in klaring van tigecycline tussen mannen en vrouwen. De AUC was naar schatting 20% hoger bij vrouwen dan bij mannen.

Ras

Er waren geen verschillen in klaring van tigecycline gebaseerd op ras.

Gewicht

Klaring, gewicht-genormaliseerde klaring en AUC waren niet merkbaar verschillend onder patiënten met verschillend lichaamsgewicht, inclusief patiënten die ≥ 125 kg wegen. AUC was 24% lager in patiënten die ≥ 125 kg wegen. Er zijn geen data beschikbaar voor patiënten die 140 kg en meer wegen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten en honden, werden lymfoïde depletie/atrofie van lymfeklieren, milt en thymus, verminderde erythrocyten, reticulocyten en bloedplaatjes in samenhang met beenmerghypocellulariteit en bijwerkingen aan de nieren en het maag-darmstelsel gezien bij gebruik van tigecycline bij blootstellingen van 8 of 10 keer de dagelijkse dosis voor mensen gebaseerd op AUC in respectievelijk ratten en honden.

De veranderingen bleken na twee weken van toediening reversibel te zijn.

Botontkleuring die niet reversibel was na toediening gedurende twee weken werd waargenomen in ratten.

Resultaten uit studies met dieren laten zien dat tigecycline de placenta passeert en dat het is gevonden in het foetale weefsel. In reproductietoxiciteitsstudies zijn verminderd foetaal gewicht bij ratten en konijnen (met geassocieerde vertraging in ossificatie) waargenomen met tigecycline. Tigecycline was niet teratogeen in de rat of het konijn. Tigecycline had geen effect op het paargedrag of de vruchtbaarheid van ratten bij een blootstelling tot 4,7 keer de humane dagelijkse dosis gebaseerd op de AUC. Bij vrouwelijke ratten waren er geen stofgerelateerde effecten op de ovaria of de vruchtbare perioden bij een blootstelling tot 4,7 keer de humane dagelijkse dosis gebaseerd op de AUC.

Resultaten uit dierstudies waarbij ^{14}C -gelabeld tigecycline werd gebruikt tonen aan dat tigecycline gemakkelijk wordt uitgescheiden via de melk van zogende ratten. In lijn met de beperkte orale biologische beschikbaarheid van tigecycline, is er weinig of geen systemische blootstelling aan tigecycline in de zogende pups als gevolg van blootstelling via de moedermelk.

Levenslange studies in dieren om het carcinogeen potentieel van tigecycline te evalueren werden niet uitgevoerd, maar kortdurende genotoxiciteitsstudies met tigecycline waren negatief.

Intraveneuze bolustoediening van tigecycline is in verband gebracht met een histaminerespons in dierstudies. Deze effecten werden waargenomen bij blootstellingen van 14 en 3 keer de dagelijkse dosis voor mensen gebaseerd op de AUC in respectievelijk ratten en honden.

Er werd geen bewijs van fotosensitiviteit gevonden bij ratten na toediening van tigecycline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltosemonohydraat

Zoutzuur (voor instellen van de pH)

Natriumhydroxide (voor instellen van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende werkzame bestanddelen dienen niet gelijktijdig met tigecycline via dezelfde zijlijn toegediend te worden: Amfotericine B, amfotericine B-lipidecomplex, diazepam, esomeprazol, omeprazol en intraveneuze oplossingen die zouden kunnen resulteren in een stijging van de pH boven 7.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 6 uur bij 20-25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan de tijden die hierboven voor de chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie worden vermeld.

Verdunde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 20-25°C en gedurende 48 uur bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan de tijden die hierboven voor de chemische en fysische stabiliteit na verdunning worden vermeld.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10ml-injectieflacons van helder type 1-glas voorzien van een grijze broombutylrubberen dop en aluminium krimpdop. Verpakkingen met één of tien injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder dient gereconstitueerd te worden met 5,3 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, of Ringer-lactaatoplossing voor injectie om een concentratie van 10 mg/ml tigecycline te verkrijgen. De injectieflacon dient zachtjes gezwenkt te worden totdat het geneesmiddel is opgelost. Daarna dient 5 ml van de gereconstitueerde oplossing direct opgetrokken te worden uit de injectieflacon en toegevoegd te worden aan een 100 ml intraveneuze infuuszak of andere passende infusiecontainer (bijv. een glazen fles).

Reconstitueer voor een 100 mg dosis twee injectieflacons in een 100 ml intraveneuze zak of andere passende infusiecontainer (bijv. glazen fles). Let op: De injectieflacon bevat 6% overmaat. Dus, 5 ml van de gereconstitueerde oplossing is equivalent aan 50 mg van het werkzame bestanddeel.

De gereconstitueerde oplossing dient geel tot oranje van kleur te zijn; zo niet, dan dient de oplossing te worden weggegooid. Parenterale producten dienen vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring (bijv. groen of zwart).

Tigecycline dient intraveneus toegediend te worden door een speciaal aangewezen lijn of door een zijlijn. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor sequentiële infusie van verschillende werkzame bestanddelen, dient de lijn vóór en na infusie van tigecycline te worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Injectie dient uitgevoerd te worden met een infuusvloeistof die compatibel is met tigecycline en enig(e) ander(e) geneesmiddel(en) toegediend via deze gemeenschappelijke lijn (Zie rubriek 6.2)

Dit geneesmiddel is alleen voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Compatibele intraveneuze oplossingen zijn: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, en Ringer-lactaatoplossing voor injectie.

Indien toegediend door een zijlijn, is de compatibiliteit van tigecycline opgelost in natriumchloride 0,9% voor injecties aangetoond voor de volgende geneesmiddelen of oplosmiddelen: amikacine, dobutamine, dopamine HCl, gentamicine, haloperidol, Ringer's lactaat, lidocaïne HCl, metoclopramide, morfine, norepinefrine, piperacilline/tazobactam (EDTA-preparaat), kaliumchloride, propofol, ranitidine HCl, theofylline en tobramycine.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1394/001 (10 injectieflacons)
EU/1/19/1394/002 (1 injectieflacon)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2020
Datum van laatste verlenging: 25 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Polen

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040
Spanje

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Griekenland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tigecycline Accord 50 mg poeder voor oplossing voor infusie
tigecycline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 50 mg tigecycline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Elke injectieflacon bevat maltosemonohydraat. De pH wordt ingesteld met zoutzuur en zo nodig met natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter voor aanwijzingen over reconstitutie en dilutie.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en dilutie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1394/001 (10 injectieflacons)
EU/1/19/1394/002 (1 injectieflacon)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACONLABEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tigecycline Accord 50 mg poeder voor infusie
tigecycline
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tigecycline Accord 50 mg poeder voor oplossing voor infusie tigecycline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tigecycline Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tigecycline Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tigecycline Accord is een antibioticum uit de glycylcycline-groep dat werkt door de groei van bacteriën die infecties veroorzaken te stoppen.

Uw arts heeft u of uw kind dit middel voorgeschreven omdat u of uw kind, dat ten minste 8 jaar oud is, één van de volgende typen van ernstige infecties heeft:

- Gecompliceerde infectie van de huid en weke delen (onderhuidse weefsels), met uitzondering van diabetische voetinfecties.
- Gecompliceerde infectie in de buik.

Tigecycline Accord wordt alleen gebruikt wanneer uw arts denkt dat andere antibiotica ongeschikt zijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Indien u allergisch bent voor tetracycline-klasse antibiotica (bijv. minocycline, doxycycline, etc.) kunt u allergisch zijn voor tigecycline.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt:

- Als u een verstoorde of langzame wondheling heeft.
- Als u diarree heeft voordat dit middel aan u wordt toegediend. Als u tijdens of na de behandeling met dit middel diarree krijgt, moet u dit onmiddellijk aan uw arts melden. Neem geen geneesmiddel tegen diarree in voordat u met uw arts heeft overlegd.
- Wanneer u last van bijwerkingen heeft of heeft gehad van antibiotica die tot de tetracycline-klasse behoren (bijv. gevoeligheid van de huid voor zonlicht, verkleuring van in ontwikkeling

zijnde tanden, ontsteking van de alvleesklier en een verandering in bepaalde laboratoriumwaarden, die gebruikt worden om te kijken hoe goed uw bloed stolt).

- Als u een leveraandoening heeft of heeft gehad. Afhankelijk van de conditie van uw lever kan uw arts de dosis verlagen om potentiële bijwerkingen te vermijden.
- Als u een verstopping van de galwegen heeft (cholestase).
- Als u een bloedingstoornis heeft of wordt behandeld met middelen die het stollen van bloed tegengaan, omdat dit geneesmiddel de bloedstolling kan verstoren.

Tijdens de behandeling met dit middel:

- Vertel uw arts onmiddellijk als u symptomen van een allergische reactie ontwikkelt.
- Vertel uw arts onmiddellijk als bij u ernstige buikpijn, misselijkheid en braken optreden. Dit kunnen symptomen van een acute alvleesklierontsteking zijn (een ontstoken alvleesklier, wat kan leiden tot ernstige buikpijn, misselijkheid en braken).
- Voor bepaalde ernstige infecties kan uw arts besluiten om Tigecycline Accord in combinatie met andere antibiotica te gebruiken.
- Uw arts zal u nauwlettend in de gaten houden voor de ontwikkeling van elke andere bacteriële infecties. Als u een andere bacteriële infectie ontwikkelt, kan uw arts een ander antibioticum voorschrijven dat specifiek is voor dat type ontsteking.
- Hoewel antibiotica, waaronder dit middel, bepaalde bacteriën bestrijden, is het mogelijk dat andere bacteriën en schimmels verder blijven groeien. Dit heet wildgroei. Uw arts zal u nauwlettend in de gaten houden ter controle op potentiële infecties en u indien nodig behandelen.

Kinderen

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen onder de 8 jaar oud vanwege het gebrek aan gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep en omdat het middel een permanente tandschade kan teweegbrengen, bijvoorbeeld verkleuring van tanden die nog aan het ontwikkelen zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tigecycline Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Dit middel kan bepaalde testen verlengen die meten hoe goed uw bloed stolt. Het is belangrijk dat u uw arts laat weten of u medicijnen gebruikt die overmatige stolling van het bloed verminderen (anticoagulantia genoemd). Wanneer dit het geval is, zal uw arts u goed in de gaten houden.

Tigecycline Accord kan een wisselwerking veroorzaken met de anticonceptiepil (de pil). Raadpleeg uw arts over de noodzaak om een aanvullende anticonceptiemethode te gebruiken terwijl u Tigecycline Accord krijgt.

Tigecycline Accord kan het effect van geneesmiddelen die gebruikt worden om het immuunsysteem te onderdrukken (zoals tacrolimus of ciclosporine), verhogen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u deze geneesmiddelen neemt zodat u nauw opgevolgd kan worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit middel kan de foetus schade toebrengen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Raadpleeg uw arts voordat u uw baby borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan bijwerkingen zoals duizeligheid veroorzaken. Dit kan uw vermogen om te rijden of machines te bedienen aantasten.

Tygecycline Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel zal door een arts of verpleegkundige bij u worden toegediend.

De aanbevolen dosering bij volwassenen is 100 mg als startdosis, gevolgd door 50 mg elke 12 uur. Deze dosis wordt intraveneus (direct in de bloedbaan) toegediend over een periode van 30 tot 60 minuten.

De aanbevolen dosering bij kinderen in de leeftijd van 8 tot <12 jaar is 1,2 mg/kg, intraveneus toegediend elke 12 uur tot een maximale dosis van 50 mg elke 12 uur.

De aanbevolen dosering bij jongeren in de leeftijd van 12 tot <18 jaar is 50 mg elke 12 uur.

De duur van de behandeling is gewoonlijk 5 tot 14 dagen. Uw arts zal bepalen hoe lang u behandeld moet worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u bang bent dat u te veel van dit middel heeft gekregen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bang bent dat u een dosis gemist heeft, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Pseudomembraneuze colitis kan optreden met de meeste antibiotica inclusief dit middel. Dit bestaat uit ernstige, aanhoudende of bloederige diarree samen met buikpijn of koorts, wat een teken kan zijn van ernstige darmontsteking die kan optreden tijdens of na uw behandeling.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Misselijkheid, braken, diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Absces (pusophoping), infecties
- Laboratoriumuitslagen van verminderd vermogen tot het vormen van bloedstolsels
- Duizeligheid
- Irritaties van de aderen door de injectie, inclusief pijn, ontsteking, zwelling en klontering
- Buikpijn, dyspepsie (maagpijn en spijsverteringsmoeilijkheden), anorexia (verlies van eetlust)
- Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie (te veel aan galpigment in het bloed)
- Pruritis (jeuk), uitslag
- Verstoorde of langzame wondheling
- Hoofdpijn
- Verhoging van amylase, wat een enzym is dat wordt gevonden in de speekselklieren en alveesklier, verhoogde waarde van ureumstikstof in het bloed

- Longontsteking
- Lage bloedsuikerspiegel
- Sepsis (ernstige infectie in het lichaam en het bloed)/septische shock (ernstige ziekte die kan leiden tot meervoudig orgaanfalen en overlijden als gevolg van sepsis)
- Reacties op de plaats van injectie (pijn, roodheid, ontsteking)
- Lage eiwitwaarden in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen):

- Acute pancreatitis (alvleesklierontsteking wat kan leiden tot ernstige buikpijn, misselijkheid en braken)
- Geelzucht (gele verkleuring van de huid), ontsteking van de lever
- Lage hoeveelheden bloedplaatjes in het bloed (wat kan leiden tot een verhoogde bloedingsneiging en blauwe plekken/hematomen).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

- Lage fibrinogeenconcentraties in het bloed (een eiwit dat betrokken is bij de bloedstolling)

Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Anafylaxie/anafylactoïde reacties (die uiteen kunnen lopen van licht tot ernstig, inclusief een plotse, algehele allergische reactie die kan leiden tot een levensbedreigende shock [bijv. ademhalingsmoeilijkheden, bloeddrukverlaging, snelle pols])
- Leverfalen
- Huiduitslag die kan leiden tot ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens Johnson-syndroom)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationaal meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren na het bereiden

Gereconstitueerde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 6 uur bij 20-25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan de tijden die hierboven voor de chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie worden vermeld.

Verdunde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 20-25°C en gedurende 48 uur bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt

toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan de tijden die hierboven voor de chemische en fysische stabiliteit na verdunning worden vermeld.

De oplossing van Tigecycline Accord dient na oplossing geel tot oranje van kleur te zijn; zo niet, dan dient de oplossing te worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is tigecycline. Elke injectieflacon bevat 50 mg tigecycline.

De andere stoffen in dit middel zijn maltosemonohydraat, zoutzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet Tigecycline Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tigecycline Accord wordt geleverd als een poeder voor oplossing voor infusie in een injectieflacon en ziet eruit als een oranje poeder of koek voordat het is opgelost. Deze injectieflacons worden geleverd aan het ziekenhuis in een verpakking van 1 injectieflacon of 10 injectieflacons. Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Het poeder dient gemengd te worden in de injectieflacon met een kleine hoeveelheid oplosmiddel. De injectieflacon dient voorzichtig gezwenkt te worden totdat het geneesmiddel is opgelost. Daarna dient de oplossing onmiddellijk te worden opgezogen uit de injectieflacon en toegevoegd aan een zak of andere container van 100 ml die geschikt is voor infusie in een ader.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning van het in de handel brengen:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Spanje

Fabrikant:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polen

Of

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040
Spanje

Of

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Griekenland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik en verwerking (zie ook rubriek 3. **Hoe gebruikt u dit middel?** in deze bijsluiter)

Het poeder dient met 5,3 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie of Ringer-lactaatoplossing voor injectie gereconstitueerd te worden om een concentratie van 10 mg/ml tigecycline te verkrijgen. De injectieflacon dient zachtjes gezwenkt te worden totdat het werkzame bestanddeel is opgelost. Daarna dient 5 ml van de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk opgezogen te worden uit de injectieflacon en aan een 100 ml intraveneuze infuuszak of andere geschikte container (bijv. een glazen fles) toegevoegd te worden.

Reconstitueer voor een dosis van 100 mg twee injectieflacons in een intraveneuze infuuszak van 100 ml of andere geschikte infusiecontainer (bijv. een glazen fles).

Let op: Er is een overmaat van 6% in de injectieflacon. Dus 5 ml van de gereconstitueerde oplossing is gelijk aan 50 mg van het werkzame bestanddeel. De gereconstitueerde oplossing dient geel tot oranje van kleur te zijn; zo niet, dan dient de oplossing weggegooid te worden. Voor toediening dienen parenterale producten visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring (bijv. groen of zwart).

Tigecycline dient intraveneus toegediend te worden door een daarvoor bestemde lijn of door een zijlijn. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor infusie van meerdere werkzame bestanddelen na elkaar, dient de lijn voor en na toediening van tigecycline doorgespoeld te worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. De injectie dient gegeven te worden met een infuusvloeistof die compatibel is met tigecycline en alle andere producten die via deze gemeenschappelijke lijn toegediend worden.

Compatibele intraveneuze oplossingen zijn: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie en Ringer-lactaatoplossing voor injectie.

Indien toegediend door een zijlijn, is de compatibiliteit van tigecycline opgelost in natriumchloride 0,9% voor injecties aangetoond voor de volgende geneesmiddelen of verdunningsmiddelen: amikacine, dobutamine, dopamine HCl, gentamicine, haloperidol, Ringer's lactaat, lidocaïne HCl, metoclopramide, morfine, norepinefrine, piperacilline/tazobactam (EDTA-preparaat), kaliumchloride, propofol, ranitidine HCl, theofylline en tobramycine.

Tigecycline Accord mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen waarvoor geen compatibiliteitsgegevens beschikbaar zijn.

Gereconstitueerde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 6 uur bij 20-25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan de tijden die hierboven voor de chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie worden vermeld.

Verdunde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 20-25°C en gedurende 48 uur bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan de tijden die hierboven voor de chemische en fysische stabiliteit na verdunning worden vermeld.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik, ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.